

# Overexpression of stomatin-like protein 2 drives epithelial mesenchymal transition in pancreatic cancer and leads to poor prognosis.

著者	党 超
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3899号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126365">http://hdl.handle.net/10097/00126365</a>

氏 名	トウ チョウ 党 超
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	Overexpression of stomatin-like protein 2 drives epithelial mesenchymal transition in pancreatic cancer and leads to poor prognosis. (Stomatin like protein 2 の過剰発現は、膵臓癌における EMT を誘導することで再発率および死亡率を増悪させる)
論文審査委員	主査 教授 海野 倫明 教授 江川 新一 教授 張替 秀郎

## 論文内容要旨

【Background】 Pancreatic cancer (PC) is one of the most dismal types of cancer. Researchers at my institute identified stomatin-like protein 2 (SLP-2) as a new PC prognostic marker by mass-spectrometry based proteomics analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissues. SLP-2 is located mainly in mitochondria and regulates their stability. SLP-2 expression correlates with the malignant prognosis of different cancers. However, detailed analyses and the pathogenetic mechanisms explaining their correlation remain unclear for PC.

【Aim】 To elucidate the SLP-2 pathogenic mechanisms and their correlation with prognosis in patients with PC.

【Method】 Microarrays were used to detect altered gene expression profiles in tumor cells, as well as in vitro analyses such as migration and invasion assays. A splenic injection model was used to confirm the SLP-2 function in SCID mice. Finally, the clinicopathological characteristics (including SLP-2 immunohistochemical staining) and prognoses of 202 patients with PC were retrospectively reviewed.

【Result】 Microarray analyses revealed several epithelial mesenchymal transition(EMT)-related genes with altered expression in PC cells with both high and low SLP-2 expression. In SLP-2 silenced cells, the expression of e-cadherin was elevated, and those of vimentin and ZEB1 were decreased. Migration and invasion activities were also decreased in cells with reduced SLP-2 expression. SLP-2 was expressed mainly in the mitochondrial fraction and its silencing decreased the glucose uptake of cancerous cells. In vivo analyses demonstrated that the number of liver metastases was significantly reduced in cells with low SLP-2 expression. Patients with high SLP-2 expression showed worse disease-specific survival (DSS) ( $P < 0.001$ ) and recurrence-free survival (RFS) ( $P < 0.001$ ) than those with low SLP-2 expression. Moreover, my analyses indicated that SLP-2 expression may serve as a predictive factor of DSS (hazard ratio [HR] 2.18;  $P < 0.001$ ) and RFS ([HR] 1.63;  $P = 0.027$ ).

【Conclusion】 SLP-2 expression may be useful as a predictive factor of recurrence and survival after curative resection in PC. SLP-2 exerts its malignant function by driving the metastatic potential via its EMT pathway regulation.

## 審査結果の要旨

博士論文題目 Stomatin like protein 2 の過剰発現は、膵臓癌における EMT を誘導することで再発率および死亡率を増悪させる.....

所属専攻・分野名 .....医科学専攻.....・消化器外科学 分野.....

学籍番号.....B5 MD5085.....氏名 党超 .....

本研究は膵癌の新規予後規定因子として抽出された stomatin like protein2(SLP-2)について、その機能解析を行うとともに、予後との関連性について詳細は検討を行ったものである。

膵癌細胞株を用いた機能解析では、SLP-2 の安定発現株、発現抑制株を作成し、これを用いたマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行っており、SLP-2 の発現量が増加することで EMT 関連遺伝子の発現量に影響を及ぼしていることに注目し、その EMT 関連因子の発現量を western blotting の手法にて確認している。さらに SLP-2 の発現量を抑制することで、細胞の移動能や浸潤能が抑制されることを明らかにしている。SLP-2 の局在が細胞内において、特にミトコンドリアに多く存在していることから、糖取り込み能などの評価を追加しており、糖代謝と EMT のメカニズムについて SLP-2 が何らかの影響を及ぼしているものと考察している。本研究ではさらに SCID マウスを用いた in vivo の研究も行っており、SLP-2 の発現を抑制することで、肝転移形成能が有意に低下することを示している。これらの研究結果から、SLP-2 の発現は膵癌細胞において、EMT のメカニズムを調整することで、細胞の移動浸潤能を活性化させ、転移形成能に影響を及ぼしていることが明らかになった。

また、切除検体を用い、免疫染色法を行うことで、SLP-2 の発現と予後との関連性を比較検討しており、SLP-2 の発現が高値であると、膵癌切除後の疾患特異的死亡率並びに、再発率が有意に高くなることが示され、多変量解析を行うことで SLP-2 の発現が癌死及び再発における独立したリスク因子であることを証明している。

本研究結果は膵癌において初めて SLP-2 の発現が EMT のメカニズムに関与し、転移形成能を制御していること、さらには切除後の予後規定因子となりうることを示したものである。SLP-2 がミトコンドリアに存在するタンパク質であることから、今後はミトコンドリアの機能を通じた癌の EMT に関する研究や転移能についての評価といった新たな研究分野を切り開いていくことも期待させる有用な研究であると考えられる。

以上の点を考慮し、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。